

ANSWER 13 OF 38 JAPIO (C) 2005 JPO on STN

AN 1995-049301 JAPIO

TI PARTICLE ANALYZER

IN KOSAKA TOKIHIRO

PA TOA MEDICAL ELECTRONICS CO LTD

PI JP 07049301 A 19950221 Heisei

AI JP 1993-192532 (JP05192532 Heisei) 19930803

PRAI JP 1993-192532 19930803

SO PATENT ABSTRACTS OF JAPAN (CD-ROM), Unexamined Applications, Vol. 1995

IC ICM G01N015-14

ICS G01N021-53

AB PURPOSE: To achieve higher image resolutions of particles with a line sensor by expose partial images separately at different points of moving particles to be inspected by using a plurality of line sensors.

CONSTITUTION: Light of an emission lamp 10 is made to radiate long and finely in a direction of crossing a sample flow 18. **Detection**

Zones of a plurality of line sensors (one dimensional CCD image sensor) A1 and A2 are set to match this irradiation zone. Light passing through the **detection zones** is divided into two with a

halfmirror 22 to form an image on photodetecting surfaces of the sensors A1 and A2 and partial images of particles are exposed separately to the photodetecting surfaces. The exposure periods in synchronization of the sensors A1 and A2 limited to the first half of a scanning cycle for the one and to the second half thereof for the other. The **detection**

zones of the sensors A1 and A2 are limited to a range of a half cycle portion shifted by time corresponding to the half cycle portion.

Thus, the zone to be detected by one scanning of the sensors A1 and A2 is not duplicated so much to be made thinner in width to about a half thereby achieving higher image resolutions in a direction of the flow of the particles.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-49301

(43) 公開日 平成7年(1995)2月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 15/14	B			
	D			
21/53	Z	9118-2J		

審査請求 未請求 請求項の数6 OL (全7頁)

(21) 出願番号 特願平5-192532

(22) 出願日 平成5年(1993)8月3日

(71) 出願人 390014960

東亜医用電子株式会社

兵庫県神戸市中央区港島中町7丁目2番1号

(72) 発明者 小坂 時弘

神戸市中央区港島中町7丁目2番1号 東
亜医用電子株式会社内

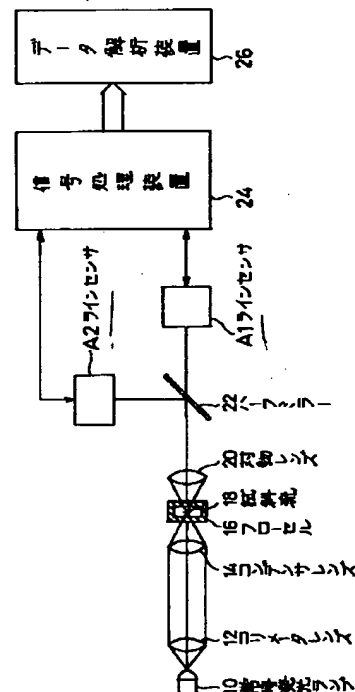
(74) 代理人 弁理士 野河 信太郎

(54) 【発明の名称】 粒子分析装置

(57) 【要約】

【目的】 ラインセンサを複数使用することでスキャンニング像の分解能を向上させる。

【構成】 フローセルと、フローセル内を流動する被検粒子に光を照射するランプと、被検粒子から得られた像光を少なくとも2以上に分割するハーフミラーと、分割された各像光を受光して被検粒子の部分像を結像させ、その部分像に対応する信号を一定周期の走査ごとにそれぞれ出力する複数の一次元イメージセンサと、各一次元イメージセンサから、被検粒子の移動に応じて一定周期の走査ごとに出力された複数の信号をそれぞれ得、それらの信号を組み合わせることで被検粒子の分析を行う信号処理装置から構成し、移動する被検粒子の異なる箇所の部分像を各一次元イメージセンサにそれぞれ露光させる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 試料液中に存在する被検粒子を分離状態で流動させる光透過性の管を有するフロー手段と、光透過性の管内を流動する被検粒子に光を照射する光照射手段と、
光の照射された被検粒子から得られた像光を少なくとも2以上に分割するビームスプリット手段と、
ビームスプリット手段によって分割された各像光を受光して被検粒子の部分像を結像させ、その部分像に対応する信号を一定周期の走査ごとにそれぞれ出力する複数の10 一次元イメージ検出手段と、
各一次元イメージ検出手段から、被検粒子の移動に応じて一定周期の走査ごとに出力された複数の信号をそれぞれ得、それらの信号を組み合わせることにより被検粒子の分析を行う信号処理手段を備え、
各一次元イメージ検出手段は、移動する被検粒子の異なる箇所の部分像をそれぞれ露光することを特徴とする粒子分析装置。

【請求項2】 各一次元イメージ検出手段が、複数の画素が一次元状に配列された一次元イメージセンサを包含20 することを特徴とする請求項1記載の粒子分析装置。

【請求項3】 各一次元イメージセンサは、被検粒子の同じ箇所の部分像を露光しないように、互いに縦および/または横方向にそれぞれずれて配置されていることを特徴とする請求項2記載の粒子分析装置。

【請求項4】 各一次元イメージセンサは、その露光期間が互いに重複しないように、ずれて露光されることを特徴とする請求項2記載の粒子分析装置。

【請求項5】 複数の一次元イメージ検出手段が、複数の画素が一次元状にそれぞれ配列された2つの一次元イ30 メージセンサを包含し、
それら2つの一次元イメージセンサは、被検粒子の同じ箇所の部分像を露光するように、互いに縦および横方向に位置が合わされて配置され、かつ、その露光期間が走査周期のほぼ半分の期間ごとに入れ替わるように、ずれて露光されることを特徴とする請求項1記載の粒子分析装置。

【請求項6】 複数の一次元イメージ検出手段が、複数の画素が一次元状にそれぞれ配列された2つの一次元イ40 メージセンサを包含し、
それら2つの一次元イメージセンサは、被検粒子の部分像を露光する領域が画素の並び方向にほぼ半画素分ずれて配置され、かつ、その露光期間が走査周期のほぼ半分の期間ごとに入れ替わるように、ずれて露光されることを特徴とする請求項1記載の粒子分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、液体中に浮遊する粒子を分析する粒子分析装置に関し、さらに詳しくは、例えば、血液や尿などを希釈した試料液をフローセルと呼50

ばれる光透過性の管内に流し、血液中含まれる血球や尿中含まれる細胞のような粒子の透過光像をラインセンサ（一次元イメージセンサ）でスキャンし、その検出信号を処理して個々の粒子の形態情報や透過光量などを分析する粒子分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】血球や細胞のような粒子を含む浮遊液をフローセルと呼ばれる細いガラス管内に導いて偏平な試料流を形成し、流れる粒子の透過光像をラインセンサでスキャンすることによって、個々の粒子の面積や円形度といった形態情報あるいは透過光量等を計測する粒子分析装置が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】このような粒子分析装置による計測精度は、ラインセンサに対する結像倍率、ラインセンサの画素ピッチとスキャンサイクル、さらに粒子の移動速度等によって決定される。

【0004】まず、粒子の流れる方向に対して垂直な方向（これをX方向とする）の像分解能は、ラインセンサの画素ピッチと結像倍率でほぼ決定される。一般に、結像倍率を大きくすると、X方向の像分解能は向上するが、焦点深度が浅くなる、あるいはラインセンサの視野幅が狭くなるため単位時間当たりの分析量が減少する、などの問題が発生する。このため、X方向の分解能を上げるために結像倍率を大きくするには限度がある。

【0005】一方、粒子の流れる方向（これをY方向とする）の像分解能は、ラインセンサによる1回のスキャンの間に粒子が移動する距離、およびラインセンサの画素の幅でほぼ決定される。すなわち、粒子の移動速度が遅いほど流れ方向の像分解能は良くなる。ただし、試料流の速度が遅いほど単位時間当たりの分析量は減少するので、粒子濃度が薄い試料では、再現性の良い測定結果が得られない。

【0006】このような点を踏まえた上で、単位時間当たりの分析量を確保するとともに、粒子計測精度も確保するための一つの方法として、ラインセンサの画素クロックの周波数を上げ、スキャンサイクルを短くすることが考えられる。

【0007】しかしながら、画素クロックの周波数を上げた分だけ、ラインセンサの検出信号をA/D変換する時のサンプリング周波数を上げ、さらにA/D変換されたデータを高速で処理しなければならない。このため、画素クロックの周波数を上げようにも、現状では20MHz程度が限度である。

【0008】この発明は、このような事情を考慮してなされもので、ラインセンサを複数使用することにより、ラインセンサによるスキャンニングの像分解能を向上させて、粒子計測精度を向上させたり、あるいは粒子の移動速度を倍にしても、すなわち単位時間当たりにラインセンサの検出エリアを横切る試料の量を倍にしても、従

来と同様の計測精度が得られるようにした粒子分析装置を提供するものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】この発明は、試料液中に存在する被検粒子を分離状態で流動させる光透過性の管を有するフロー手段と、光透過性の管内を流動する被検粒子に光を照射する光照射手段と、光の照射された被検粒子から得られた像光を少なくとも2以上に分割するビームスプリット手段と、ビームスプリット手段によって分割された各像光を受光して被検粒子の部分像を結像させ、その部分像に対応する信号を一定周期の走査ごとにそれぞれ出力する複数の一次元イメージ検出手段と、各一次元イメージ検出手段から、被検粒子の移動に応じて一定周期の走査ごとに出力された複数の信号をそれぞれ得、それらの信号を組み合わせることにより被検粒子の分析を行う信号処理手段を備え、各一次元イメージ検出手段は、移動する被検粒子の異なる箇所の部分像をそれぞれ露光することを特徴とする粒子分析装置である。

【0010】この発明におけるフロー手段としては、光透過性の管を有し、その管内に被検粒子を含む試料液を導入して被検粒子を分離状態で流動させることが可能な各種の装置を用いることができる。

【0011】この管内を流動する試料液としては、どのような被検粒子を含む試料液であってもよいが、主として、血液、尿、海水、湖水、飲料水や粉体などを任意に希釈した試料液が適用される。

【0012】光透過性の管としては、フローセルと呼ばれる光透過性の偏平な管が適用されるが、試料液に含まれる被検粒子を鮮明に撮像するためには、被検粒子を分離状態で、さらに偏平な粒子は撮像方向に対して正面を向くように配向させて流動させることのできる、約50 μ m \sim 300 μ m程度の幅とその1/10程度の厚みの偏平流を形成することが可能なフローセルを用いることができる。例えば、特開平3-105235号公報などを参考にすることができる。

【0013】この管の光透過性としては、管内を流動する被検粒子の光透過量を計測することができる程度の光透過度であればよく、管の材質は、ガラスやプラスチック、および、それらと同程度の光透過度を有する合成樹脂性のものを用いることができる。

【0014】光照射手段としては、対象物に向けて可視光線を常時照射することが可能な光源を用いることができる。これには、例えば通常のランプが適用される。ビームスプリット手段としては、被検粒子から得られた像光を少なくとも2以上に分割、すなわち少なくとも2つ以上の経路に分割することのできる各種の光学的手段、例えばハーフミラーを用いることができる。

【0015】一次元イメージ検出手段としては、ビームスプリット手段によって分割された各像光を受光して被検粒子の部分像を結像させ、その部分像に対応する信号

を一定周期の走査ごとにそれぞれ出力することが可能なものであればよく、例えばCCDのような画素を一次元状に配列した一次元CCDイメージセンサを用いることができる。この一次元イメージセンサは、移動する被検粒子の異なる箇所の部分像をそれぞれ結像させる（露光させる）ことができるように複数の配置される。具体的には、後述のごとく配置位置または露光期間をずらす。

【0016】信号処理手段としては、一次元イメージ検出手段から、被検粒子の移動に応じて一定周期の走査ごとに出力された複数の信号をそれぞれ得、それらの信号をデジタル信号に変換し、そのデジタル信号を組み合わせるにより被検粒子の分析を行うことが可能な各種の信号処理装置を用いることができる。この信号処理装置としては、通常、CPU、ROM、RAM、I/Oポートからなるマイクロコンピュータや、特定の手順をハードウェアに組み込んだものが適用される。

【0017】この発明においては、各一次元イメージセンサは、被検粒子の同じ箇所の部分像を結像しないように（露光しないように）、互いに縦および／または横方向にそれぞれずれて配置されていることが好ましい。あるいは、各一次元イメージセンサは、その露光期間が互いに重複しないように、ずれて露光されることが好ましい。

【0018】また、この発明においては、複数の一次元イメージ検出手段を、複数の画素が一次元状にそれぞれ配列された2つの一次元イメージセンサから構成し、それら2つの一次元イメージセンサを、被検粒子の同じ箇所の部分像を結像するように、互いに縦および横方向に位置を合わせて配置し、かつ、その露光期間が走査周期のほぼ半分の期間ごとに入れ替わるように、互いにずらして露光するようにしてもよい。

【0019】あるいは、複数の一次元イメージ検出手段を、複数の画素が一次元状にそれぞれ配列された2つの一次元イメージセンサから構成し、それら2つの一次元イメージセンサを、被検粒子の部分像を結像させる領域を画素の並び方向にほぼ半画素分ずらして配置し、かつ、その露光期間が走査周期のほぼ半分の期間ごとに入れ替わるように、互いにずらして露光するようにしてもよい。

【0020】

【作用】この発明によれば、被検粒子の像光は、ビームスプリット手段によって少なくとも2以上に分割される。この分割された各像光は、複数の一次元イメージ検出手段にそれぞれ受光され、これらの複数の一次元イメージ検出手段によって、被検粒子の部分像がそれぞれ結像され、その部分像に対応する信号が一定周期の走査ごとに複数の一次元イメージ検出手段からそれぞれ出力される。

【0021】そして、信号処理手段により、各一次元イメージ検出手段から、被検粒子の移動に応じて一定周期

の走査ごとに出力された複数の信号がそれぞれ得られ、それらの信号が組み合わされて被検粒子の分析が行われる。

【0022】この場合、各一次元イメージ検出手段には、移動する被検粒子の異なる箇所の部分像がそれぞれ露光されるので、例えば像光を2つに分割した場合（2つの一次元イメージ検出手段を備えた場合）であれば2倍の像分解能が得られ、3つに分割した場合（3つの一次元イメージ検出手段を備えた場合）であれば3倍の像分解能が得られるというように、像光の分割数に応じた像分解能が得られる。

【0023】

【実施例】以下、図面に示す実施例に基づいてこの発明を詳述する。なお、これによってこの発明が限定されるものではない。

【0024】図1はこの発明による粒子分析装置の一実施例の構成を示す説明図である。この粒子分析装置は、血液や尿などを希釈した試料液をフローセルと呼ばれる光透過性の管内に流し、血液に含まれる血球や尿中に含まれる細胞のような粒子（粒子分析時にはこの粒子を被検粒子と称することもある）の透過光像をラインセンサでスキニングし、その検出信号を処理して個々の粒子の形態情報や透過光量などを分析する装置である。

【0025】図中、16はガラスやプラスチックなどの光透過性の扁平な管からなるフローセルである。フローセル16中には、血液や尿などを希釈した試料液が細いノズル（図示しない）によって導かれ、この細いノズルから出た試料液は、周囲をシース（鞘）液と呼ばれる試料液とは異なる液体によって包まれ、その流体力学的効果によって光軸方向に薄い扁平な試料流18として形成される。

【0026】扁平な試料流18の長手方向の幅径は50 μ m～300 μ mで、短手方向、すなわち撮像方向の厚みは5 μ m～30 μ mである。試料流18内に存在する血球や細胞のような粒子は、フローセル16内を分離状態で流動している。

【0027】10は常時発光ランプ、12は常時発光ランプ10の光を平行光にするコリメータレンズ、14は平行光を集光するコンデンサレンズ、20は対物レンズ、22は粒子の透過光を2つに分割するハーフミラー、A1およびA2は一次元イメージセンサからなるラインセンサ、24は信号処理装置、26はデータ解析装置である。

【0028】常時発光ランプ10の光は、扁平な試料流18に対して照射される。この光は、コリメータレンズ12によって平行光にされ、コンデンサレンズ14（シリンダカルレンズを含む）によって集光される。そして、この光は、試料流18に対し、図2に示すように、試料流18の流れ方向（粒子の流れ方向）に対して垂直な方向、つまり試料流18を横切る方向に細長く照射さ

れる。

【0029】この光照射エリアCに合わせて、ラインセンサA1とラインセンサA2の検出エリアBが設定されており、この検出エリアBを透過した光は、対物レンズ20を介し、ハーフミラー22により2つに分割される。そして、2つに分割された透過光は、ラインセンサA1とラインセンサA2の受光面にそれぞれ結像され、それらの受光面に粒子32の部分像がそれぞれ露光される。

【0030】ここで光軸方向とは、図1においては図面の左右方向、図2においては図面の奥行き方向である。また、試料流18の流れ方向（粒子の流れ方向）は、図1においては図面の奥行き方向、図2においては図面の下方方向である。

【0031】ラインセンサA1、A2の検出エリアBを粒子32が通過している時の透過光像に対するスキニングの状態を図3に示す。一般に、粒子32の流れ方向の像分解能は、ラインセンサによる1回のスキニングの間に粒子32が移動する距離によって決定される。したがって、試料流18の流速が速いほど、粒子32の流れ方向の像分解能は悪くなる。また、ラインセンサの画素数が多いほど、スキニングの間隔、すなわちスキニングサイクル時間 T_{sc} が長くなり、粒子32の流れ方向の像分解能は悪くなる。

【0032】ラインセンサを1つだけ使用する場合には、ラインセンサの1スキニング当たりの露光時間は、スキニングサイクル時間 T_{sc} とほぼ同じになるようにして使用するが、ラインセンサに対する制御信号によって、1スキニング当たりの露光時間およびそのタイミングを容易に変更することができる。

【0033】そこで、図4に示すように、同期の合っている2つのラインセンサA1、A2の内、一方のラインセンサA1の露光期間 t_{1t} を、スキニングサイクル i の前半に限定し、他方のラインセンサA2の露光期間 t_{2i} を、スキニングサイクル i の後半に限定する。

【0034】このようにすることによって、2つのラインセンサA1、A2に結像されている像が同じでも、その像に対する露光期間は半サイクルごとに入れ換わる。結果として、各ラインセンサA1、A2がそれぞれ検出しているエリア a_{1t} 、 a_{2i} は、図3に示すように、半サイクル分の時間だけずれた半サイクル分の範囲だけに限定される。

【0035】厳密に言うと、ラインセンサA1、A2の幅（画素が1列に配置されている場合には画素の幅となる）に相当する幅が粒子32の流れ方向にプラスされた幅のエリアの像が露光されることになるが、それぞれのラインセンサA1、A2の1回のスキニングで検出されるエリア a_{1t} 、 a_{2i} は、互いにあまり重複せず、かつその幅を約1/2と細くすることができる。その結果として、粒子32の流れ方向の像分解能を向上させるこ

とができる。

【0036】図4に示す露光タイミングは、同期信号をラインセンサA1、A2で共通にした場合の一例である。他の例として、例えば、各ラインセンサA1、A2ごとに同期信号を設け、その同期信号が半周期だけずれるようにし、それぞれのスキャンサイクルiの前半だけを露光期間とするように制御しても良い。結果として、2つのラインセンサA1、A2の露光期間は、半サイクルの時間が経過するごとに入れ換わることになる。

【0037】図5は2つのラインセンサA1、A2による検出信号を処理するための信号処理装置24の一例を示すブロック回路図である。信号処理装置24においては、この図に示すように、2つのラインセンサA1、A2からの検出信号 S_{1i} 、 S_{2i} は、各A/D変換部281、282に入力され、各A/D変換部281、282により、それぞれ独立してラインセンサA1、A2の画素クロック周期ごとにサンプリングされてA/D変換される。

【0038】次に、このA/D変換されたデジタルデータに対し、補正部301、302により、ラインセンサ検出エリアBに対する照射強度のムラ（シェーディング）や、ラインセンサA1、A2の画素ごとの感度のバラツキ等を補正するためのバックグラウンド補正が行なわれる。具体的には、ラインセンサ検出エリアBに粒子32などが何も存在していない時の検出信号との差を求めようとする。

【0039】バックグラウンド補正されたデータは、2値化部321、322により、粒子像を抽出するための基準の信号レベルと比較されて2値化される。2値化された信号BIN1、BIN2は、ゴミ除去穴埋め処理部36により、粒子32の内部が粒子自身のレンズ効果等によりバックグラウンドより明るくなることにより生じる穴開きの部分を埋めるための処理や、小さなゴミ等によるノイズ成分の除去が行われる。

【0040】ゴミ信号除去および穴埋め処理された2値信号は、吸光量を求めるための累積加算器34と、面積や周囲長を求めるための面積演算器および周囲長演算器38に渡される。面積演算器および周囲長演算器38では、2つのラインセンサからの2系統の2値信号を用いて処理するので、従来より精度良く演算することができる。

【0041】ここで求められた周囲長は、さらに円形度を求めるための円形度演算器40に渡される。一般に、円形度は面積を周囲長の2乗値で割算することによって求められる。

【0042】累積加算器34による吸光量（濃度累積値）は、1個の粒子32の部分に対応した全画素のバックグラウンド補正データを全て加えることで求められる。これらの2値信号BIN1、BIN2、吸光量、面積および円形度の各データは、データ解析装置26に渡され

て、各種のデータ処理が行われる。

【0043】以上の具体的な信号処理や、演算処理の方法については、特開平5-79971号公報に記載された信号処理方法や、演算処理方法を適用することが可能である。

【0044】以上においては、2つのラインセンサA1、A2の検出エリアBを同じ位置に設定し、各ラインセンサA1、A2の露光期間をずらすことにより、粒子32の流れ方向の像分解能を向上させることを説明したが、図6に示すように、各ラインセンサA1、A2の各検出エリアB1、B2を粒子32の流れ方向にずらして設置し、2つのラインセンサA1、A2の露光期間を同一又は必要に応じてずらすことにより、同等の効果をを得ることができる。

【0045】また、図7に示すように、2つのラインセンサA1、A2のそれぞれの検出エリアB1、B2を、画素の並び方向（図7においては図面の左右方向）に半画素分ずらすことによって、粒子32の流れ方向に対して垂直な方向の像分解能を向上させることができる。この手法は、多板式CCDビデオカメラの解像度を上げるために採用される画素ずらしの手法と考え方は同じであり、一方のイメージセンサの画素と画素との間を、他方のイメージセンサの画素で補間することで、像分解能を向上させるようにする。

【0046】上記の粒子32の流れ方向の像分解能を向上させる手法と、粒子32の流れ方向に対して垂直な方向の像分解能を向上させる手法とを組み合わせることもできる。その場合には、粒子32の形状がどのような場合でも（流れ方向に長い場合でも、逆に短い場合でも）、より好適に精密な像を得ることができる。

【0047】

【発明の効果】この発明によれば、複数の二次元イメージ検出手段を用いて、各二次元イメージ検出手段に、移動する被検粒子の異なる箇所の部分像をそれぞれ露光させ、それらの信号を組み合わせることで被検粒子の識別を行うようにしたので、粒子の像分解能を向上させることができ、個々の粒子の面積、円形度、透過光量などの計測精度を向上させることができる。また、粒子の流れ速度を2倍にしても、粒子の流れ方向の像分解能を従来と同じにすることができるので、単位時間当たりの試料分析量を従来の2倍にすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明による粒子分析装置の一実施例の構成を示す説明図である。

【図2】試料流の光照射エリアとラインセンサ検出エリアを示す説明図である。

【図3】ラインセンサ検出エリアを粒子が通過している時の透過光像に対するスキャンニングの状態を示す説明図である。

【図4】ラインセンサの同期信号と露光期間のタイミン

グを示すタイムチャートである。

【図5】信号処理装置の一例を示すブロック回路図である。

【図6】2つのラインセンサの検出エリアを粒子の流れ方向にずらして設置した場合の説明図である。

【図7】2つのラインセンサの検出エリアを画素の並び方向に半画素分ずらして設置した場合の説明図である。

【符号の説明】

11 常時発光ランプ

12 コリメータレンズ

14 コンデンサレンズ

16 フローセル

18 試料流

20 対物レンズ

22 ハーフミラー

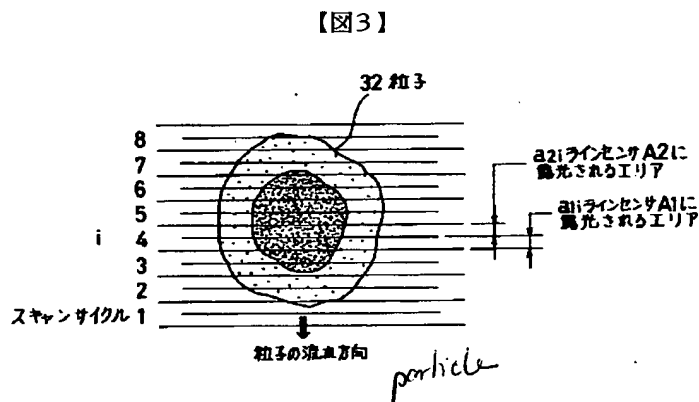
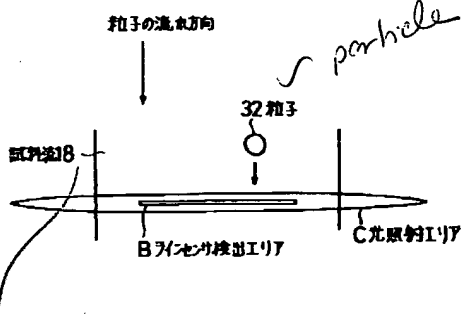
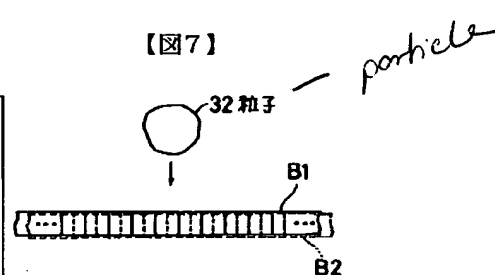
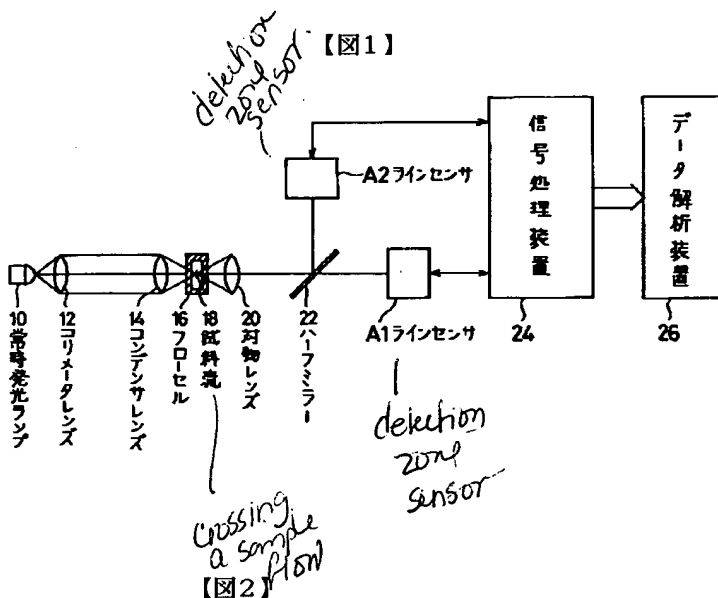
24 信号処理装置

26 データ解析装置

32 粒子

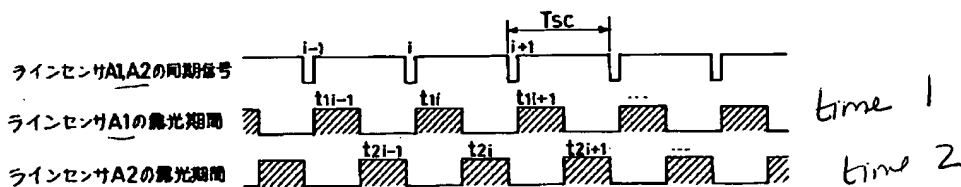
A1, A2 ラインセンサ

10 B, B1, B2 ラインセンサ検出エリア

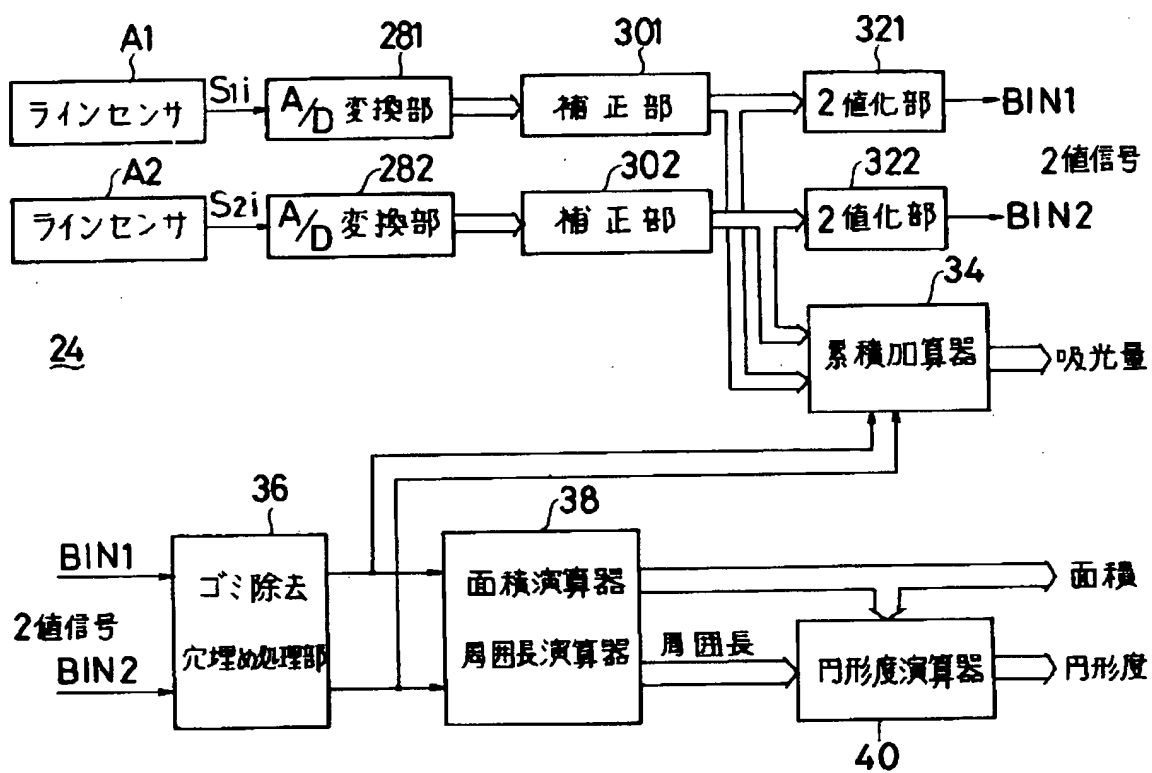


Crossing
a sample
flow

【図4】



【図5】



【図6】

